

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 413/06, 413/14, A61K 31/395		A1	(11) 国際公開番号 WO97/33885
			(43) 国際公開日 1997年9月18日 (18.09.97)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00754</p> <p>(22) 国際出願日 1997年3月11日 (11.03.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/83104 1996年3月11日 (11.03.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO, INC.)(JP/JP) 〒104 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 田中裕二(TANAKA, Yuji)(JP/JP) 三隅啓司(MISUMI, Keiji)(JP/JP) 川上佳成(KAWAKAMI, Yoshinari)(JP/JP) 森口征比古(MORIGUCHI, Masahiko)(JP/JP) 井上公宏(INOUE, Kimihiro)(JP/JP) 〒520-23 滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823番1号 Shiga, (JP) 高橋和義(TAKAHASHI, Kazuyoshi)(JP/JP) 〒524 滋賀県守山市岡町60-3 Shiga, (JP) 岡本博樹(OKAMOTO, Hiroki)(JP/JP) 〒520-23 滋賀県野洲郡野洲町小篠原1971番地の2 Shiga, (JP)</p>		<p>上崎利昭(KAMISAKI, Toshiaki)(JP/JP) 〒524 滋賀県守山市梅田町5-1-409 Shiga, (JP) 佐藤 誠(SATO, Makoto)(JP/JP) 〒524 滋賀県守山市播磨田町166-40 Shiga, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 歐州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: 5,11-DIHYDRODIBENZ[b,e][1,4]OXAZEPINE DERIVATIVES AND DRUG COMPOSITIONS CONTAINING THE DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン誘導体及び該誘導体を含有する医薬組成物</p> <p>(57) Abstract 5,11-Dihydrodibenz[b,e][1,4]oxazepine derivatives such as (R)-(+)-5,11-dihydro-5-[1-(4-methoxyphenethyl)-2-pyrrolidinylmethyl]dibenz[b,e][1,4]oxazepine or (R)-(+)-5,11-dihydro-5-[1-(4-fluorophenethyl)-2-pyrrolidinylmethyl]dibenz[b,e][1,4]oxazepine; stereoisomers or them, pharmaceutically acceptable salts of them and hydrates thereof; and drug compositions containing them. These compounds exhibit an excellent activity of improving the motor function of the digestive tract without any adverse effect.</p>			

(57) 要約

(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-メトキシフェネチル) - 2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンや (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-フルオロフェネチル) - 2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンなどの 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物、並びにこれらの化合物を含有する医薬組成物を開示する。これらの化合物は、優れた消化管運動機能改善作用を示すとともに、副作用を有さない。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルベニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スークダーン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SG	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SI	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SK	スロバキエニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SN	スロヴァキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モンドバ	SZ	セネガル
BFG	ブルガーナ・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TG	スワジランド
BBG	ブルガリア	GR	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TR	チャード
BBJ	ベナン	HU	ギリシャ	VI	ベトナム共和国	TG	トーゴ
BBR	ブラジル	HE	ハンガリー	ML	マリ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	IS	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルコメニスタン
CCA	カナダ	IT	アイスランド	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	I	イタリー	MW	マラウイ	TA	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴー	JP	日本	MX	メキシコ	UG	ウクライナ
CH	スイス	KE	ケニア	NE	ニージェール	U	米カナダ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ヴィエトナム
CN	中国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	YU	ヨーロピスラビア
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	LT	リトアニア	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		

## 明細書

## 5. 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体及び該誘導体を含有する医薬組成物

## 技術分野

本発明は、カルシウムチャネル拮抗作用を有し、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療又は予防処置に有用な 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物及びこれを有効成分とする医薬組成物に関する。

## 発明の背景

例えば、ヨーロッパ特許第 0 4 0 4 3 5 9 A 1 号には、5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] チアゼピン誘導体が胃腸管に対して選択性を有するカルシウムチャネル拮抗薬として有用であると開示されている。又、クインら (Quinn, P. ら)、Brit. J. Pharmacol 1994, 112(Suppl.), Abst 573P 及びワリスら (Wallis R. M. ら)、Brit. J. Pharmacol 1994, 112(Suppl.), Abst 574P には、上記誘導体の一種である (S) - 5 - [1 - (4-メトキシフェニル) エチル] ピロリジン-2-イルメチル] -5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] チアゼピン マレイン酸塩が同様の効果を有することを開示している。しかしながら、これらの化合物は口渴、散瞳等の副作用の一因となる抗コリン作用を有することが欠点の一つであった。

近年、社会環境の複雑化に伴い、多くの人が過度のストレスにさらされるようになり、便通異常や腹痛などを主症状とする過敏性腸症候群の患者が増加している。このような疾患の改善には、抗コリン薬、緩下薬、止瀉薬、整腸薬、粘膜麻痺薬、消化管運動機能調節薬、自律神経調節薬、漢方薬、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬、抗精神病薬などが用いられている。しかしながら、これら薬剤は、臨床効果が不十分であり、また副作用の面から必ずしも満足できるものとは言い難い。

従って、副作用を有さない優れた消化管運動機能改善作用を示す新しいタイプの薬剤開発が望まれている。

### 発明の開示

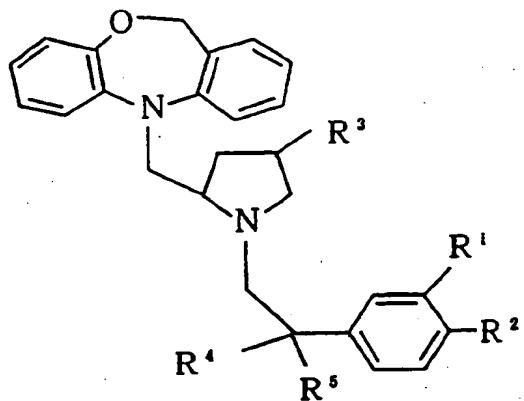
本発明は、優れた消化管運動機能改善作用を示す新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、副作用を有さず、かつ優れた消化管運動機能改善作用を示す新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明のこれらの及び他の目的は、以下の記載及び実施例から明らかとなるであろう。

カルシウムチャネル拮抗薬は、平滑筋収縮抑制作用を有することから腸管の異常な収縮亢進に起因する疾患、例えば過敏性腸症候群のような腸疾患に有効であると考えられ、実際ニカルジピンやベラパミル等のカルシウムチャネル拮抗薬が過敏性腸症候群に有効であると報告されている [Am. J. Gastroenterol., 80, 317 (1985), Gut, 28, 1609 (1987), J. Clin. Psychiatry., 48, 388 (1987), Pharmacol. Ther., 60, 121 (1993)]。しかしながら、カルシウムチャネル拮抗薬の主作用である心臓血管系への作用によりほとんど臨床に応用されていないのが現状である。このようなことから、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療剤として、低毒性、即ち心臓血管系へ影響を及ぼさない腸管選択性のカルシウムチャネル拮抗薬の開発を目指し、鋭意研究を行った。その結果、下記一般式〔I〕で表される化合物が、腸管選択性のカルシウムチャネル拮抗活性を示すとともに、抗コリン作用や体温低下作用などの副作用をほとんど持たない消化管運動機能異常改善薬として有効であることを見い出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、下記一般式〔I-1〕で表される5, 1-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物、及びこれを有効成分とする医薬組成物に関する。



[ I ]

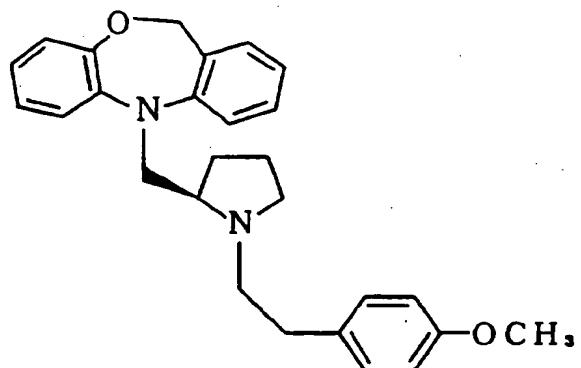
[式中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を表すか、又はR<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は一緒になって-O (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 基 (nは1、2又は3) を表し、R<sup>3</sup> は水素原子又はヒドロキシ基を表し、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> は同一又は異なって水素原子又はヒドロキシ基を表し、若しくは一緒になって=Oを表す。]

#### 好ましい実施態様の説明

上記一般式 [ I ] におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子等、低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-ブロポキシ基等の炭素数1～5の低級アルコキシ基、-O (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 基としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基を挙げることができる。これらのうち、ハロゲン原子としては、フッ素原子が好ましく、低級アルコキシ基としては、炭素数1～3の低級アルコキシ基が好ましい。

本発明では、一般式 [ I ] において、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> が水素原子であるのが好ましい。ここで、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表すが、R<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> が同時に水素原子とならないのが好ましい。本発明では、さらに、R<sup>1</sup> が水素原子、R<sup>2</sup> がハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表すのが好ましい。これらのうち、特に好ましい化合物は、下記の

式で表される (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェニル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、薬理学的に許容されるこれらの塩又はそれらの水和物である。

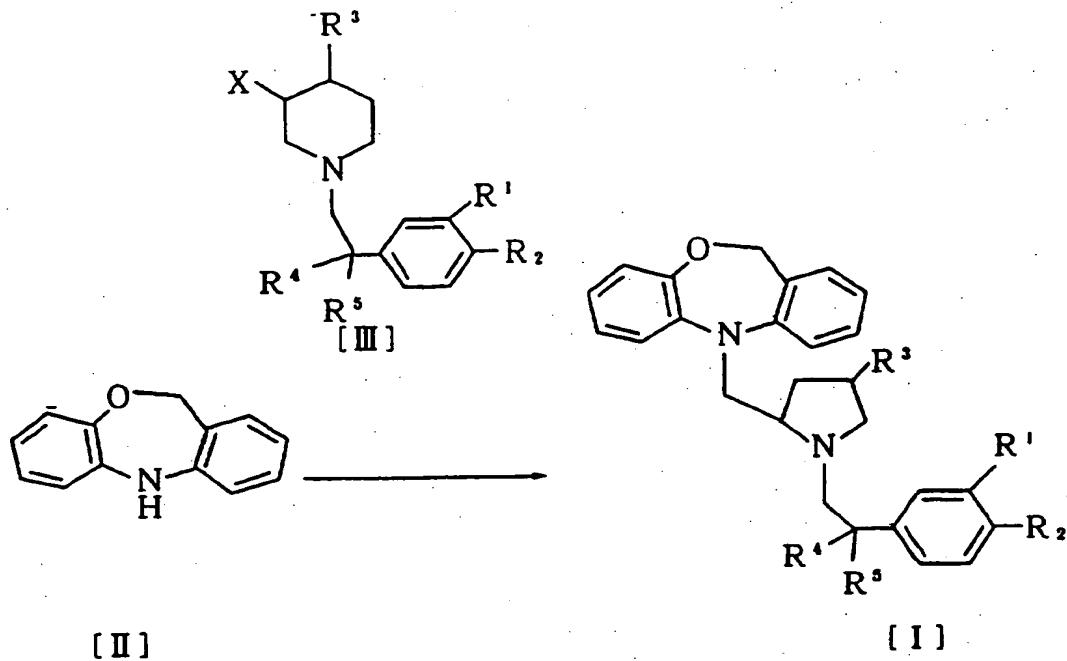


又、(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-フルオロフェニル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、薬理学的に許容されるこれらの塩又はそれらの水和物も特に好ましい。

本発明化合物〔I〕の薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩(無機塩)や酢酸塩、乳酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。これらのうち、無機塩が好ましい。

なお本発明化合物〔I〕は、1個又はそれ以上の不斉炭素原子を有しており、光学異性体が存在し得る。これらの光学異性体、それらの任意の混合物あるいはラセミ体は本発明の化合物に包含される。このうち、ピロリジン環の2位の立体配置がR体であるのが好ましい。また、本発明化合物及び薬理学的に許容されるその塩は、水和物又は溶媒和物として存在することもあるので、これら水和物及び溶媒和物も本発明に包含される。

本発明化合物〔I〕は、例えば以下に示す方法によって製造できる。



[式中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は、前記と同じであり、Xは塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を表す。ここで、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> が水素原子であるのが好ましい。]

化合物 (II) を、溶媒中塩基の存在下、上記一般式 (III) で表されるハログン化物と反応させることにより、本発明化合物 (I) を製造することができる。

前記反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1、2-ジメトキシエタン等のエーテル類、トルエン、キシレン、ベンゼン等が好適に使用できる。前記塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどを挙げることができる。

反応温度は、通常0℃～150℃、好適には室温～100℃の範囲で行われる。

反応時間は、反応温度あるいは溶媒の種類によって異なるが、通常1～150時間である。

化合物 (III) 及び塩基の使用量は、化合物 (II) の使用量に対して、それぞれ等モル以上、好ましくは1～5倍モルである。

なお、前記反応の原料に用いた化合物〔II〕は公知の方法〔J. Med. Chem., 7, 609 (1964)〕により製造できる。

また、上記一般式〔III〕で表されるハロゲン化物は、公知の方法〔EPO 404359 A1号〕に準じて製造できる。

さらに、本発明化合物の立体化学は、文献記載の反応機構に基づき決定した〔EPO 404359 A1号及び Tetrahedron, 37, 2173 (1981)〕。

本発明化合物を医薬製剤又は医薬組成物として用いる場合、医薬上許容され得る賦形剤、担体、希釈剤等の製剤補助剤を適宜混合し、常法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、丸剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、軟膏剤、坐剤又は注射剤等の形態で、経口又は非経口で投与することができる。本発明では、活性成分としての本発明の化合物と、医薬上許容され得る担体及び／又は希釈剤とを含有する医薬製剤又は医薬組成物が好ましい。ここで、担体及び希釈剤としては、グルコース、スクロース、ラクトース、タルク、シリカ、セルロース、メチルセルロース、スターチ、ゼラチン、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、エタノール、水や油脂などがあげられる。

また、本発明化合物の投与量及び投与回数は、病気の種類、患者の年齢、体重等に応じて適宜選択することができる。例えば、本発明化合物を過敏性腸症候群のような腸疾患の治療剤として経口投与する場合は、成人に対し1日約0.1～1000mgを1回～数回に分けて投与すればよい。

#### 実施例

以下に、本発明を実施例、試験例及び製剤例により、具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り、以下に限定されるものではない。

##### 〔実施例1〕

60%水素化ナトリウム(520mg、13mmol)を石油エーテルで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(55ml)に懸濁し、5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e](1,4)オキサゼピン(2.0g、10mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で40分間攪拌した。この溶液に(S)-(+)−3−クロロ−1−(4−メトキシフェネチル)ピペリジン([α]D<sup>25</sup>=+10.1°(c=1.2、エタノール))(3.1g、12mmol)のジメチルスルホキシド

(10 ml) 溶液を滴下して室温で14時間、40°Cで6時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサン(1:2)の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、(R)-(+) -5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(2.9 g、70%)を淡黄色油状物として得た。

( $\alpha$ )  $D^{25} + 35.4^\circ$  ( $c = 1.1$ , EtOH)

IR (film)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup>: 1610, 1515, 1490, 1465, 1350, 1300

FAB/Mass: 415 [M+H]<sup>+</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.57-1.87(4H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.47-2.58(1H, m), 2.73-2.79(3H, m), 2.99-3.10(1H, m), 3.19-3.22(1H, m), 3.35(1H, dd,  $J=9.4, 13.0\text{Hz}$ ), 3.81(3H, s), 4.10(1H, dd,  $J=3.6, 13.0\text{Hz}$ ), 5.21(1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 5.33(1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 6.72-6.85(3H, m), 6.86(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.92-7.20(3H, m), 7.14(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.20-7.35(2H, m)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

理論値(%) : C, 78.23; H, 7.29; N, 6.75

実測値(%) : C, 78.13; H, 7.59; N, 6.57

〔実施例2〕

(R)-(+) -5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(2.9 g、7.0 mmol)のジクロロメタン(20 ml)溶液に飽和塩化水素エーテル溶液を加え、5分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジクロロメタンとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、(R)-(+) -5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩(2.9 g、93%)を無色プリズム晶として得た。

融点: 173-175°C

( $\alpha$ )  $D^{25} + 2.5^\circ$  ( $c = 1.0$ , EtOH)

IR (nujol)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 2390, 1510, 1490, 1465, 1255

FAB/Mass: 415 [M+H]<sup>+</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.85-2.40(4H, m), 2.68-3.68(5H, m), 3.80(3H, s), 3.84-4.02(1H, m), 4.26(1H, dd, J=13.9, 8.3Hz), 4.68(1H, dd, J=13.9, 4.8Hz), 5.17(1H, d, J=12.3Hz), 5.30(1H, d, J=12.3Hz), 6.76-6.95(5H, m), 6.97-7.20(5H, m), 7.20-7.40(2H, m), 12.65-12.95(1H, br)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl 1 · 0.1 H<sub>2</sub>O)

理論値 (%): C, 71.62; H, 6.95; N, 6.19

実測値 (%): C, 71.45; H, 6.95; N, 6.39

### [実施例 3]

60%水素化ナトリウム (400mg, 9.9mmol) を石油エーテルで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (40ml) に懸濁し、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン (1.5g, 7.6mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。この溶液に (S) - (+) - 3-クロロ-1- (4-フルオロフェネチル) ピペリジン ([ $\alpha$ ] D<sup>25</sup>=+9.5° (c=1.0, エタノール)) (2.2g, 9.1mmol) のジメチルスルホキシド (10ml) 溶液を滴下して室温で4日間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサン (1:2) の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5- [1- (4-フルオロフェネチル) - 2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン (1.4g, 44%) を淡黄色油状物として得た。

[ $\alpha$ ] D<sup>25</sup>+39.5° (c=1.0, EtOH)

IR (film)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 1600, 1510, 1490, 1460, 1300, 1265, 1220

FAB/Mass: 403 [M+H]<sup>+</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.55-1.94(4H, m), 2.15-2.31(1H, m), 2.45-2.53(1H, m), 2.67-2.90(3H, m), 2.95-3.12(1H, m), 3.12-3.26(1H, m), 3.36(1H, dd, J=9.3, 13.0Hz), 4.06(1H, dd, J=3.6, 13.0Hz), 5.21(1H, d, J=11.8Hz), 5.32(1H, d,

$J=11.8\text{Hz}$ ), 6.70-6.88 (3H, m), 6.90-7.20 (7H, m), 7.20-7.37 (2H, m) 元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}$ )

理論値 (%) : C, 77.58; H, 6.76; N, 6.96

実測値 (%) : C, 77.28; H, 7.02; N, 6.89

[実施例 4]

(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[(1-(4-フルオロフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e] [1, 4]オキサゼピン (1.2g, 3.1mmol) のジクロロメタン (10ml) 溶液に飽和塩化水素エーテル溶液を加え、5分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をアセトンとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[(1-(4-フルオロフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e] [1, 4]オキサゼピン塩酸塩 (1.2g, 87%) を淡黄色プリズム晶として得た。

融点: 172-175°C

$(\alpha)_D^{25} +6.0^\circ$  ( $c=1.0$ 、EtOH)

IR (nujol)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2390, 1510, 1490, 1465, 1220

FAB/Mass: 403 [M+H]<sup>+</sup>

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85-2.37 (4H, m), 2.68-3.70 (6H, m), 3.82-4.04 (1H, m), 4.26 (1H, dd,  $J=14.0$ , 7.9Hz), 4.69 (1H, dd,  $J=14.0$ , 5.2Hz), 5.15 (1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 5.30 (1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 6.75-6.90 (3H, m), 6.90-7.40 (9H, m), 12.75-13.05 (1H, br)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ )

理論値 (%) : C, 71.14; H, 6.43; N, 6.38

実測値 (%) : C, 71.08; H, 6.53; N, 6.35

[実施例 5]

60%水素化ナトリウム (608mg, 1.5mmol) を石油エーテルで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (50ml) に懸濁し、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4]オキサゼピン (1.5g, 7.6mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。この溶液に (S) - (+) - 3-クロロ

-(1-フェネチルピペリジン ([ $\alpha$ ]  $D^{25}=+10.9^\circ$  ( $c=1.0$ , エタノール)) (3.2 g, 14 mmol) のジメチルスルホキシド (30 ml) 溶液を滴下して室温で2.5時間、45°Cで6時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサン (1:2) の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、(R)-(+)-5,11-ジヒドロ-5-(1-フェネチル-2-ピロリジニルメチル)ジベンゾ[b,e] [1,4]オキサゼピン (3.5 g, 91%) を淡黄色油状物として得た。

[ $\alpha$ ]  $D^{25}=+42.3^\circ$  ( $c=1.0$ , EtOH)

IR (film)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 1605, 1490, 1460, 1350, 1300

FAB/MS : 385 [M+H]<sup>+</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.55-1.90 (4H, m), 2.17-2.33 (1H, m), 2.50-2.67 (1H, m), 2.70-2.92 (3H, m), 3.00-3.27 (2H, m), 3.30-3.45 (1H, m), 4.03-4.15 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=11.7Hz), 5.32 (1H, d, J=11.7Hz), 6.70-7.40 (13H, m)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O)

理論値 (%) : C, 81.21; H, 7.34; N, 7.29

実測値 (%) : C, 81.55; H, 7.06; N, 7.23

#### 〔実施例6〕

(R)-(+)-5,11-ジヒドロ-5-(1-フェネチル-2-ピロリジニルメチル)ジベンゾ[b,e] [1,4]オキサゼピン (1.9 g, 4.9 mmol) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液に飽和塩化水素エーテル溶液を加え、5分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をアセトンから再結晶し、(R)-(+)-5,11-ジヒドロ-5-(1-フェネチル-2-ピロリジニルメチル)ジベンゾ[b,e] [1,4]オキサゼピン塩酸塩 (1.7 g, 84%) を無色プリズム晶として得た。

融点: 179-182°C

[ $\alpha$ ]  $D^{25}=+7.8^\circ$  ( $c=1.0$ , EtOH)

IR (nujol)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 2400, 1490, 1465, 1260

FAB/Mass : 385 [M+H]<sup>+</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.80-2.35(4H, m), 2.72-3.22(3H, m), 3.30-3.70(3H, m), 3.82-4.02(1H, m), 4.20-4.38(1H, m), 4.60-4.77(1H, m), 5.15(1H, d, J=12.3 Hz), 5.30(1H, d, J=12.3Hz), 6.75-7.40(13H, m), 12.80(1H, br)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O · HCl)

理論値(%) : C, 74.18; H, 6.94; N, 6.65

実測値(%) : C, 74.27; H, 6.99; N, 6.54

[実施例7]

60%水素化ナトリウム(470mg、12mmol)を石油エーテルで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(50ml)に懸濁し、5,11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(1.5g, 7.5mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。この溶液に(S)-(+) -3-クロロ-1-(3,4-ジメトキシフェネチル)ピペリジン([α]D<sup>25</sup> = +20.3°(c=0.9, エタノール))(3.2g, 11mmol)のジメチルスルホキシド(30ml)溶液を滴下して50°Cで5時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサン(1:3)の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、さらに得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノール(300:1)の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、(R)-(+) -5,11-ジヒドロ-5-[1-(3,4-ジメトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(2.8g, 85%)を淡黄色油状物として得た。

[α]D<sup>25</sup> +30.6°(c=1.0, EtOH)

IR(film) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 1576, 1516, 1492, 1464, 1264, 1236

FAB/Mass : 445 [M+H]<sup>+</sup>

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.60-1.94(4H, m), 2.16-2.32(1H, m), 2.46-2.64(1H, m), 2.66-2.86(3H, m), 2.95-3.25(2H, m), 3.39(1H, dd, J=9.3, 13.0Hz), 3.88(3H, s), 3.89(3H, s), 4.10(1H, dd, J=3.5, 13.0Hz), 5.21(1H, d, J=11.8Hz), 5.33

(1H, d,  $J=11.8\text{Hz}$ ), 6.66-7.40(11H, m)

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ )

理論値 (%) : C, 75.33; H, 7.27; N, 6.28

実測値 (%) : C, 75.03; H, 7.03; N, 6.11

[実施例 8]

(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[(1-(3, 4-ジメトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e] [1, 4]オキサゼピン(1.5 g, 3.4 mmol)のジエチルエーテル(30 ml)溶液に飽和塩化水素エーテル溶液を加え、5分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をアセトンから再結晶し、(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[(1-(3, 4-ジメトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e] [1, 4]オキサゼピン塩酸塩(1.4 g, 88%)を無色プリズム晶として得た。

融点: 106-109°C

$[\alpha] D^{25} +0.3^\circ$  ( $c=1.0$ , EtOH)

IR (nujol)  $\nu_{max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2855, 1515, 1490, 1465, 1265

FAB/Mass: 445 [M+H]<sup>+</sup>

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-2.50(4H, m), 2.60-4.15(13H, m), 4.26(1H, m), 4.68(1H, m), 5.16(1H, d,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 5.32(1H, d,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 6.70-7.40(11H, m), 12.67(1H, br)

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ )

理論値 (%) : C, 66.89; H, 7.10; N, 5.57

実測値 (%) : C, 66.77; H, 6.86; N, 5.85

[実施例 9]

60%水素化ナトリウム(300 mg, 7.5 mmol)を石油エーテルで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(30 ml)に懸濁し、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4]オキサゼピン(1.4 g, 7.1 mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で40分間攪拌した。この溶液に(S) - (+) - 3-クロロ-1-(4-シアノフェネチル)ピペリジン( $[\alpha] D^{25}=+16.7^\circ$  ( $c$

= 0.5, エタノール) ) (1.7 g, 6.8 mmol) のジメチルスルホキシド (10 ml) 溶液を滴下して室温で 17 時間、40°C で 6 時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサン (1:2) の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[(1-(4-シアノフェニル)-2-ピロリジルメチル)ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン (0.4 g, 14%) を淡黄色油状物として得た。

〔 $\alpha$ 〕  $D^{25} + 43.6^\circ$  ( $c = 0.1, EtOH$ )

IR (film)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 2230, 1610, 1575, 1490, 1195

FAB/Mass : 410 [M+H]<sup>+</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.55-1.90 (4H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 2.70-2.90 (3H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.37 (1H, dd,  $J=8.9, 13.1Hz$ ), 3.97 (1H, dd,  $J=3.9, 13.1Hz$ ), 5.20 (1H, d,  $J=11.8Hz$ ), 5.31 (1H, d,  $J=11.8Hz$ ), 6.75-6.88 (3H, m), 6.90-7.02 (1H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.23-7.35 (2H, m), 7.30 (2H, d,  $J=8.2Hz$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.2Hz$ )

元素分析 (C, H, N, O)

理論値 (%) : C, 79.19; H, 6.65; N, 10.26

実測値 (%) : C, 79.09; H, 6.72; N, 10.15

#### 〔実施例 10〕

(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[(1-(4-シアノフェニル)-2-ピロリジルメチル)ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン (0.4 g, 1.0 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に飽和塩化水素エーテル溶液を加え、5 分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジクロロメタンとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[(1-(4-シアノフェニル)-2-ピロリジルメチル)ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩 (0.35 g, 78%) を無色プリズム晶として得た。

融点: 109-112°C

$[\alpha] D^{25} + 10.8^\circ$  ( $c = 0.2, \text{CHCl}_3$ )

IR (nujol)  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ : 2230, 1490, 1260

FAB/Mass: 410 [M+H]<sup>+</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.85-2.10 (1H, m), 2.15-2.40 (3H, m), 2.70-2.90 (1H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.42-3.60 (2H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 3.87-4.03 (1H, m), 4.27 (1H, dd,  $J=14.1, 7.2\text{Hz}$ ), 4.71 (1H, dd,  $J=14.1, 5.6\text{Hz}$ ), 5.13 (1H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 5.31 (1H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 6.88-7.00 (3H, m), 7.00-7.40 (5H, m), 7.34 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 12.90-13.10 (1H, br)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O · HCl · 0.5 H<sub>2</sub>O)

理論値 (%): C, 71.27; H, 6.42; N, 9.24

実測値 (%): C, 71.25; H, 6.20; N, 9.32

[実施例 11]

60%水素化ナトリウム (480mg, 1.2mmol) を石油エーテルで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (40ml) に懸濁し、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン (2.0g, 10mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。この溶液に (R) - (-) - 3 - クロロ - 1 - (4 - メトキシフェネチル) ピペリジン ( $[\alpha] D^{25} = -7.4^\circ$  ( $c = 1.1$ , エタノール)) (8.8g, 35mmol) のジメチルスルホキシド (30ml) 溶液を室温で滴下して90時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサン (1:2) の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、(S) - (-) - 5, 11-ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - メトキシフェネチル) - 2 - ピロリジニルメチル] ジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン (12.0g, 80%) を淡黄色油状物として得た。

$[\alpha] D^{25} - 34.9^\circ$  ( $c = 1.0, \text{EtOH}$ )

IR (film)  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ : 実施例1の目的化合物のものと一致した。

FAB/Mass: 実施例1の目的化合物のものと一致した。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 実施例 1 の目的化合物のものと一致した。

[実施例 1-2]

(S) - (-) - 5, 11-ジヒドロ-5-[(1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル)ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(12.0 g, 23.2 mmol)をジクロロメタン(50 ml)溶液に飽和塩化水素エーテル溶液を加え、5分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をアセトンとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、(S) - (-) - 5, 11-ジヒドロ-5-[(1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル)ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩(9.5 g, 73%)を無色プリズム晶として得た。

融点: 175 - 179°C

$[\alpha] D^{25} = 1.5^\circ$  ( $c = 1.0$ , EtOH)

IR(nujol)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 実施例 2 の目的化合物のものと一致した。

FAB/MS : 実施例 2 の目的化合物のものと一致した。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 実施例 2 の目的化合物のものと一致した。

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ )

理論値(%) : C, 71.90; H, 6.93; N, 6.21

実測値(%) : C, 71.91; H, 7.12; N, 6.11

[実施例 1-3]

60%水素化ナトリウム(0.34 g, 8.6 mmol)を石油エーテルで洗浄した後、ジメチルスルホキシド(30 ml)に懸濁し、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(1.38 g, 7.0 mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。この溶液に(R) - (-) - 3-クロロ-1-(3, 4-ジメトキシフェネチル)ピペリジン( $[\alpha] D^{25} = -20.3^\circ$  ( $c = 0.9$ , エタノール)) (1.8 g, 6.3 mmol)のジメチルスルホキシド(5 ml)溶液を滴下して室温で12時間、40°Cで4時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサン(1:5)の混合溶媒で溶出し

て溶媒を減圧留去し、さらに得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノール(200:1)の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、(S)-(−)-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3,4-ジメトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン(0.85g、30%)を淡黄色油状物として得た。

〔 $\alpha$ 〕 $D^{25}$ -30.6° (c=1.0, EtOH)

IR (film)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 実施例9の目的化合物のものと一致した。

FAB/Mass : 実施例9の目的化合物のものと一致した。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 実施例9の目的化合物のものと一致した。

元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

理論値(%) : C, 75.33; H, 7.27; N, 6.28

実測値(%) : C, 75.03; H, 7.03; N, 6.11

〔実施例14〕

(S)-(−)-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3,4-ジメトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン(0.85g、1.9mmol)のジエチルエーテル(30ml)溶液に飽和塩化水素エーテル溶液を加え、5分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をアセトンから再結晶し、(S)-(−)-5,11-ジヒドロ-5-[1-(3,4-ジメトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン塩酸塩(0.51g、55%)を無色プリズム晶として得た。

融点: 106-109°C

〔 $\alpha$ 〕 $D^{25}$ -0.3° (c=1.0, EtOH)

IR (nujol)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 実施例10の目的化合物のものと一致した。

FAB/Mass : 実施例10の目的化合物のものと一致した。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 実施例10の目的化合物のものと一致した。

元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · 1.2 H<sub>2</sub>O)

理論値(%) : C, 66.89; H, 7.10; N, 5.57

実測値(%) : C, 66.77; H, 6.86; N, 5.85

## 〔実施例15〕

60%水素化ナトリウム (0. 11 g, 2. 8 mmol) を石油エーテルで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (10 ml) に懸濁し、5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (450 mg, 2. 3 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。この溶液に (R) - (-) - 3 - クロロ - 1 - (3, 4-メチレンジオキシフェネチル) ピペリジン ( $[\alpha] D^{25} = -11.9^\circ$  ( $c = 1.0$ , エタノール)) (0. 56 g, 2. 1 mmol) のジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液を滴下して室温で12時間、40°Cで4時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサン (1:5) の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、さらに得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノール (200:1) の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、(S) - (-) - 5, 11-ジヒドロ - 5 - [1 - (3, 4-メチレンジオキシフェネチル) - 2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (0. 46 g, 51%) を淡黄色油状物として得た。

( $\alpha$ )  $D^{25} - 30.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , EtOH)

IR (film)  $\nu$  ...  $\text{cm}^{-1}$ : 1600, 1576, 1492, 1464, 1446, 1298, 1250

FAB/Mass: 429 [M+H]<sup>+</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.57-1.90 (4H, m), 2.15-2.32 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.66-2.85 (3H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.12-3.25 (1H, m), 3.36 (1H, dd, J=9.5, 12.9Hz), 4.10 (1H, dd, J=3.8, 12.9Hz), 5.21 (1H, d, J=11.8Hz), 5.33 (1H, d, J=11.8Hz), 5.94 (2H, s), 6.61-7.48 (11H, m)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

理論値 (%): C, 75.66; H, 6.60; N, 6.54

実測値 (%): C, 75.38; H, 6.67; N, 6.36

## 〔実施例16〕

(S) - (-) - 5, 11-ジヒドロ - 5 - [1 - (3, 4-メチレンジオキシフェネチル) - 2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキ

サゼピン (0.46 g, 1.1 mmol) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に飽和塩化水素エーテル溶液を加え、5分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をアセトンから再結晶し、(S) - (+) - 5, 11-ジヒドロ - 5 - [1 - (3, 4-メチレンジオキシフェネチル) - 2 - ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩 (0.28 g, 56%) を無色プリズム晶として得た。

融点: 158-162°C

$[\alpha] D^{25} +1.3^\circ$  ( $c=1.0$ 、EtOH)

IR (nujol)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup>: 2395, 1490, 1465, 1255

FAB/MS: 429 [M+H]<sup>+</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.85-2.40(4H, m), 2.68-3.68(6H, m), 3.84-4.02(1H, m), 4.26(1H, m), 4.69(1H, m), 5.17(1H, d,  $J=12.5$ Hz), 5.32(1H, d,  $J=12.5$ Hz), 5.96(2H, s), 6.65-7.45(11H, m), 12.80(1H, br)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HC1 · 0.2 H<sub>2</sub>O)

理論値 (%): C, 69.20; H, 6.32; N, 5.98

実測値 (%): C, 69.10; H, 6.28; N, 6.35

#### [実施例 17]

60%水素化ナトリウム (0.30 g, 7.5 mmol) を石油エーテルで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (30 ml) に懸濁し、5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (990 mg, 5.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。この溶液に (R) - (-) - 3 - クロロ - 1 - (3-メトキシフェネチル) ピペリジン ( $[\alpha] D^{25} = -8.9^\circ$  ( $c=1.2$ , エタノール)) (1.4 g, 5.5 mmol) のジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液を滴下して室温で12時間、40°Cで2.5時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサン (1:5) の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、さらに得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノール (200:1) の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、(S)

-( - ) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(1.64g、79%)を黄色油状物として得た。

〔 $\alpha$ 〕D<sup>25</sup>-3 2.4° (c=1.0、EtOH)

IR (film)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup>: 1602, 1586, 1492, 1464, 1296, 1262

FAB/Mass: 415 [M+H]<sup>+</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60-1.90(4H, m), 2.16-2.32(1H, m), 2.50-2.63(1H, m), 2.70-2.85(3H, m), 3.00-3.25(2H, m), 3.36(1H, dd, J=9.5, 12.9Hz), 3.82(3H, s), 4.10(1H, dd, J=3.4, 12.9Hz), 5.20(1H, d, J=11.7Hz), 5.33(1H, d, J=11.7Hz), 6.70-7.35(12H, m)

元素分析 (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

理論値(%) : C, 78.23; H, 7.29; N, 6.76

実測値(%) : C, 78.55; H, 7.16; N, 6.61

#### 〔実施例18〕

(S)-( - )-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(1.6g、3.9mmol)のジエチルエーテル(20ml)溶液に飽和塩化水素エーテル溶液を加え、5分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をアセトンから再結晶し、(S)-( - )-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(3-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩(0.93g、53%)を無色プリズム晶として得た。

融点: 164-166°C

〔 $\alpha$ 〕D<sup>25</sup>-2.1° (c=1.0、EtOH)

IR (nujol)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup>: 2400, 1600, 1490, 1296, 1258

FAB/Mass: 415 [M+H]<sup>+</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.70-2.32(4H, m), 2.70-3.20(3H, m), 3.28-3.70(3H, m), 3.81(3H, s), 3.85-4.02(1H, m), 4.20-4.32(1H, m), 4.58-4.75(1H, m), 5.16(1H, d, J=12.3Hz), 5.31(1H, d, J=12.3Hz), 6.70-7.40(12H, m), 12.8(1H,

b)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl)

理論値 (%): C, 71.90; H, 6.93; N, 6.21

実測値 (%): C, 71.90; H, 7.01; N, 6.03

## 〔実施例 19〕

(R) - 3-クロロ-1-フェネチルピペリジンを用い実施例 5 及び 6 と同様にして黄色粉末の (S) - (-) - 5, 11-ジヒドロ-5- [1-フェネチル-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン 塩酸塩を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +7.83° (c=0.99, EtOH)IR  $\nu$  nujol max cm<sup>-1</sup>: 2400 (NH<sup>+</sup>), 1600, 1490, 1465.FAB/MS: m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.80-2.35 (4H, m, pyrrolidinyl-C3, 4-H), 2.70-4.02 (7H, m, pyrrolidinyl - C2, 5-H >N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 4.20-4.38 (1H, m, >N-CHH-CH<), 4.60-4.77 (1H, m, >N-CHH-CH<), 5.15 (1H, d, J=12.3Hz, -O-CHH-Ar), 5.30 (1H, d, J=12.3Hz, -O-CHH-Ar), 6.75-7.40 (13H, m, Ar-H), 12.8 (1H, br, HCl).

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl)

理論値 (%): C, 74.18; H, 6.94; N, 6.65.

実測値 (%): C, 74.27; H, 6.99; N, 6.54.

## 〔実施例 20〕

2-ブロモ-4'-メトキシアセトフェノン(10g, 43.7mmol) のメタノール溶液(200ml) に室温で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 0.826g (21.8mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残留物に飽和食塩水を加え酢酸で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、無色油状物の 2-ブロモ-1-(4'-メトキシフェニル) エタノール(11.05g)を得た。

2-ブロモ-1-(4'-メトキシフェニル) エタノール(10.5g, 45.5mmol) 及び5,6-ジヒドロピラン(10.4ml, 113mmol) のジクロロメタン(200ml) 溶液に室温

で攪拌しながらpTsOH-H<sub>2</sub>O(10.4ml, 113mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン: 酢酸エチル=30 : 1溶出画分より無色油状物の[2-ブロモエチル-1-(4'-メトキシフェニル)]テトラヒドロピラニルエーテル 11.09g (77.4%)を得た。

(R)-(+)2-ピロリジンメタノール(3.50g, 34.6mmol)及び[2-ブロモエチル-1-(4'-メトキシフェニル)]テトラヒドロピラニルエーテル(11.0g, 35.2mmol)、炭酸ナトリウム(4.40g, 35.2mmol)、ヨウ化ナトリウム(0.16g, 1.04mmol)及びアセトニトリル(100ml)の混合物を50°Cで40時間攪拌した。放冷後溶媒を留去し得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン: 酢酸エチル=1 : 5溶出画分より黄色油状物の(2R)-(+)2-ヒドロキシメチル-1-(4'-メトキシフェニル)(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチル]ピロリジン5.76g (77.4%)を得た。

(2R)-(+)2-ヒドロキシメチル-1-(4'-メトキシフェニル)(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチル]ピロリジン5.70g (17.0mmol)及びトリエチルアミン4.74ml (40.0mmol)のジクロロメタン(100ml)溶液に氷水冷却攪拌下、メタンスルフォニルクロライド2.37ml (30.6mmol)を滴下し、徐々に昇温し、室温で16時間攪拌した。反応液中にジクロロメタンを加え、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出画分より黄色油状物の(3S)-(-)3-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)(2-テトラヒドロピラニル)エチル]ピペリジン5.01g (80%)を得た。

実施例1と同様に(3S)-(-)3-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)(2-テトラヒドロピラニル)エチル]ピペリジンを5,11-ジヒドロベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンと同様に縮合して黄色油状物の(2R)-(-)5,11-ジヒドロ-5-[1-[4-メトキシフェニル](2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチル]ピロリジン-2-イル]メチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン1.89g (30%)及びそのジアステレオマー-1.50g (24%)を得た。

上記の初めの溶出画分1.85g (3.59mmol)のメタノール(50ml)溶液に室温で攪拌しながら pTsOH-H<sub>2</sub>O 0.68g (3.59mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、塩化水素の飽和溶液を加え、融点 210-213°Cを示す(2R)-(-)-5,11-ジヒドロ-5-[1-[4-メトキシフェニル(2-ヒドロキシ)エチル]ピロリジン-2-イル]メチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン塩酸塩の無色プリズム晶1.33g (68%)を得た。

[\alpha] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -22.5 ° (c=0.99, EtOH).

IR ν <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3224 (OH), 2472 (NH<sup>+</sup>), 1610, 1514, 1488.

FAB/MS: m/z 431[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.73-2.19 (4H, m, pyrrolidinyl-C3, 4-H), 3.10-3.84 (8H, m, pyrrolidinyl - C2, 5-H >N-CH<sub>2</sub>-CH(-O)-Ar+-OCH<sub>3</sub>), 3.92-4.12 (1H, m, >N-CHH-CH<), 4.42-4.55 (1H, m, >N-CHH-CH<), 5.05-5.42 (3H, m, -OH+-O-CH<sub>2</sub>-Ar), 6.13-6.24 (1H, m, >C-O-), 6.69-7.52 (12H, m, Ar-H), 10.9 (1H, br, HCl)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl)

理論値 (%): C, 69.40; H, 6.69; N, 6.00

実測値 (%): C, 69.29; H, 6.70; N, 5.93

### [実施例 2 1]

オキザリルクロライドジ0.365ml (4.18mmol)のジクロロメタン溶液に、窒素雰囲気下-78°Cで攪拌しながらメチルスルフォキシド 0.593ml (8.36mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液を滴下し、15分間攪拌した。同温度で(2R)-(-)-5,11-ジヒドロ-5-[1-[4-メトキシフェニル(2-ヒドロキシ)エチル]ピロリジン-2-イル]メチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン1.2g (2.79mmol)のジクロロメタン(15ml)溶液を滴下し、2時間攪拌した。反応液中にトリエチルアミン2.33ml (1.67mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液を滴下し、徐々に昇温し、室温で反応液中に飽和重曹水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、(n-ヘキサン: 酢酸エチル=

5 : 1 )溶出画分より黄色油状物を得た。塩化水素の飽和溶液を加え、融点 122-128°Cを示す(R)-(-)-5,11-ジヒドロ-5-[1-[4-メトキシフェニル(2-オキソ)エチル]ピロリジン-2-イル]メチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン塩酸塩の黄色粉末452mg (35%)を得た。

[\alpha]D<sup>25</sup>-8.1° (c=1.00, EtOH)

IR  $\nu$  nujol max cm<sup>-1</sup>: 2596 (NH<sup>+</sup>), 1684 (C=O), 1602, 1514, 1492

FAB/MS: m/z 429[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.53 (4H, m, pyrrolidinyl-C3, 4-H), 3.33-5.18 (11H, m, pyrrolidinyl - C2, 5-H >N-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Ar+-OCH<sub>3</sub>+-O-CHH-Ar), 5.32 (1H, d, J=12.9Hz, -O-CHH-Ar), 6.62-7.43 (10H, m, Ar-H), 7.73-7.87 (2H, m, Ar-H), 12.9 (1H, br, HCl)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl)

理論値 (%): C, 69.74; H, 6.29; N, 6.02

実測値 (%): C, 68.59; H, 6.29; N, 5.68

### 〔実施例 2 2〕

cis-4-ヒドロキシ-D-プロリン(3.00g, 2.9mmol)のエタノール(15ml)懸濁液に塩化チオニル3.27g(27.5 mmol)を室温で滴下し、加熱還流下、2時間攪拌した。反応液を濃縮しアセトンを加え氷冷した。析出した結晶を濾取し、融点 153-155°Cを示す(2R, 4R)-(+)-2-(エトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン塩酸塩の無色細針状晶4.23g (94.5%)を得た。

(2R, 4R)-(+)-2-(エトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン塩酸塩 6.60g (33.7mmol)のアセトニトリル(60ml)懸濁液に炭酸ナトリウム8.22g (77.6 mmol)、4-メトキシフェネチル プロマイド(8.71g, 40.5mmol)及びヨウ化ナトリウム(150mg, 1.0mmol)を加え、40-45°Cで65時間攪拌した。反応液を濃縮し、水(250ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、10%塩酸で抽出した。水層を酢酸エチルで抽出し炭酸カリウムで塩基性にし、再び酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、褐色油状の(2R, 4R)-(+)-2-(エトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン(5.85g,

59.1%を得た。

(2R, 4R)-(+)2-(エトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン 6.00g (20.5mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン25ml (144mmol) のジクロロメタン(100ml) 溶液にMOMCl 9.32ml (123mmol) を滴下し、室温で14時間攪拌した。反応液を炭酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) にて精製し、黄褐色油状の(2R, 4R)-(+)2-(エトキシカルボニル)-4-(メトキシメトキシ)-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン (6.20g : 89.8%)を得た。

リチウムアルミニウムハイドライド690mg (18.1mmol) のエーテル (15ml) 懸濁液に氷冷下で(2R, 4R)-(+)2-(エトキシカルボニル)-4-(メトキシメトキシ)-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン 6.10g (18.1mmol) のエーテル (15ml) 溶液を滴下し、同温で30分間、続いて室温で30分間攪拌した。反応液に氷冷下で水 (0.7ml) 及び1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.7ml) を順次滴下し、同温で30分攪拌し、さらに水 (2.1ml) を加え、室温で30分間攪拌した。硫酸マグネシウムを加え、30分間攪拌した後、セライト濾過にて不溶物を除去した。減圧下で溶媒を留去することにより微黄色油状の(2R, 4R)-(+)2-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシメトキシ)-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン 5.30g (99.3%)を得た。

(2R, 4R)-(+)2-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシメトキシ)-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン 4.50g (20.2mmol) 及びトリエチルアミン2.40ml (23.8mmol) のジクロロメタン(35ml) 溶液に氷冷下でメタンスルフォニルクロライド 2.62g (22.9mmol) を滴下し、室温で4.5時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) にて精製し、無色油状の(3S, 5R)-(+)3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン 4.82g (87.2%)を得た。

(3S, 5R)-(+)3-クロロ-5-(メトキシメトキシ)-1-(4-メトキシフェネチル)

ピペリジンを実施例1と同様にして5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンと縮合して微黄色油状の(+)-5,11-ジヒドロ-5-[[2R,4R)-4-(メトキシメトキシ)-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イル]メチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン 4.30g(72.6%)を得た。

(+)-5,11-ジヒドロ-5-[[2R,4R)-4-(メトキシメトキシ)-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イル]メチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン 4.20g (8.85mmol)のメタノール(40ml)溶液に10%塩酸(20ml)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。メタノールを減圧下で留去し1N NaOH水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、淡黄色アモルファスの(+)-5,11-ジヒドロ-5-[[2R,4R)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イル]メチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン 3.02g (79.3%)を得た。

(+)-5,11-ジヒドロ-5-[[2R,4R)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イル]メチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン 660mg (1.53mmol)、トリフェニルfosfin 1.04g (3.98mmol)、安息香酸486mg (3.98mmol)、DEAD 693mg (3.98mmol)の混合物のテトラヒドロフラン(15ml)溶液を窒素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、みず、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、微黄色アモルファスの(+)-5-[[2R,4S)-4-ベンゾイルオキシ-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イル]メチル]-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン 680mg (83.3%)を得た。

(+)-5-[[2R,4S)-4-ベンゾイルオキシ-1-(4-メトキシフェネチル)ピロリジン-2-イル]メチル]-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン 870mg (1.63mmol)のエーテル(15ml)溶液にNaOH 460mg(11.4mmol)のメタノール(60ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加えエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ

ル) にて精製し、黄色アモルファスの(+) -5-[(2R, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェネチル) ピロリジン-2-イル] メチル]-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン 680mg (97.1%)を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +33.6° (c=1.00, EtOH)

IR  $\nu$  film max cm<sup>-1</sup>: 3430 (OH)

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.40-1.56 (1H, br, OH), 1.74-2.00 (2H, m, pyrrolidinyl-3-H), 2.33 (1H, dd, J=10.0, 5.2 Hz, pyrrolidinyl-5-H), 2.57-2.84 (3H, m, NCHHCH<sub>2</sub>Ar), 2.99-3.17 (2H, m, NCHHCH<sub>2</sub>Ar, pyrrolidinyl-2-H), 3.34 (1H, dd, J=13.0, 9.2 Hz, NCHHCH), 3.45 (1H, dd, J=10.0, 5.6 Hz, pyrrolidinyl-5-H), 3.81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.11 (1H, dd, J=13.0, 3.0 Hz, NCHHCH), 4.30-4.44 (1H, m, pyrrolidinyl-4-H), 5.21 (1H, d, J=11.8 Hz, OCHH), 5.32 (1H d, J=11.8 Hz, OCHH), 6.73-6.86 (3H, m, Ar-H), 6.85 (2H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 6.92-7.12 (3H, m, Ar-H), 7.12 (2H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.22-7.35 (2H, m, Ar-H)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

理論値 (%) : C, 75.32; H, 7.02; N, 6.51

実測値 (%) : C, 76.99; H, 7.10; N, 6.27

(+) -5-[(2R, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェネチル) ピロリジン-2-イル] メチル]-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン 630mg (1.46mmol) のジクロロメタン(5ml) 溶液に飽和塩化水素エーテル溶液(0.5ml) を加え振り混せた後、濃縮乾固した。残さをアセトン-エーテルから再結晶することにより、融点 182-184°C を示す無色プリズム晶の(+) -5-[(2R, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェネチル) ピロリジン-2-イル] メチル]-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン塩酸塩 690mg (100%)を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>-2.5° (c=1.00, EtOH)

IR  $\nu$  nujol max cm<sup>-1</sup>: 3255 (OH), 2800-2300 (NH<sup>+</sup>)

FAB/MS (positive ion mode) m/z: 431 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.00-2.20 (1H, m, pyrrolidinyl-3-H), 2.26 (1H, dd, J=13.1, 6.0 Hz, pyrrolidinyl-3-H), 2.93-3.33 (4H, m, NCHHCH<sub>2</sub>Ar, pyrrolidinyl-

5-H), 3.48-3.66(2H, m, OH, pyrrolidinyl-2-H), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.84-4.02 (2H, m, NCHHCH, Ar, pyrrolidinyl-5-H), 4.28 (1H, dd, J=14.1, 7.3 Hz, NCHHCH), 4.50-4.62 (1H, m, pyrrolidinyl-4-H), 4.58 (1H, dd, J=14.1, 6.1 Hz, NCHHCH), 5.15 (1H, d, J=12.4 Hz, OCHH), 5.36 (1H, d, J=12.4 Hz, OCHH), 6.78-6.95 (5H, m, Ar-H), 6.95-7.17 (5H, m, Ar-H), 7.20-7.38 (2H, m, Ar-H), 11.95-12.20 (1H, br, NH<sup>+</sup>)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl)

理論値 (%) : C, 69.44; H, 6.69; N, 6.00

実測値 (%) : C, 69.94; H, 6.97; N, 5.92

以下に製剤例を記載する。

〔製剤例 1〕

下記混合物を常法に従って混合し、打錠することにより、1錠当たり主薬 5.0 mg を含有する錠剤を得た。

実施例 2 の化合物	5.0 mg
乳糖	200 mg
結晶セルロース	40 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

〔製剤例 2〕

下記混合物を常法に従って造粒し、顆粒剤とした。

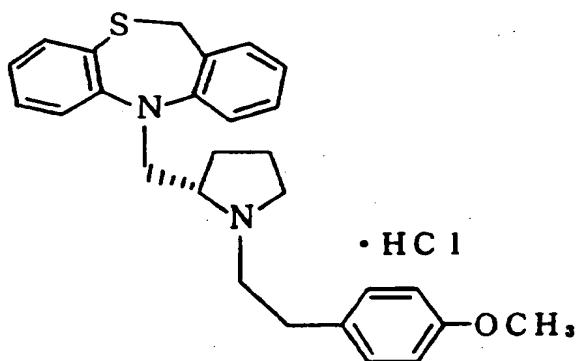
実施例 2 の化合物	5.0 mg
乳糖	90 mg
トウモロコシ澱粉	60 mg
タルク	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg

次に本発明化合物の薬理試験及び急性毒性試験について記載する。

〔試験例 1〕 In vitro カルシウムチャネル拮抗作用 (血管)

Crj : CD雄性ラット (体重 ; 350-400 g) の胸部大動脈を摘出し、らせん標本を作製した。この血管標本を混合ガス (酸素 95%、二酸化炭素 5%) を通気した 37°C のクレブス・ヘンゼライト液中に懸垂した。血管の張力変化は、

トランスデューサーを介し、ペン書きレコーダー上に等尺性を記録した。高カリウム収縮は、栄養液をクレプス・ヘンゼライト液からカリウムークレプス液 (78.9 mMのNaCl、43.8 mMのKCl、2.0 mMのCaCl<sub>2</sub>、1.2 mMのMgSO<sub>4</sub>、1.2 mMのK<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、25 mMのNaHCO<sub>3</sub>、10 mMのグルコース) に置換することにより惹起させた。被験化合物の高カリウム収縮抑制作用は、60分前処置により評価した。なお、比較物質としてヨーロッパ特許第0404359A1号に記載された化合物Aを用いた。カルシウムチャネル拮抗活性としての結果は、収縮の50%抑制を示す被験化合物濃度 (IC<sub>50</sub>値) として表1に示した。



[A]

[試験例2] *In vitro* カルシウムチャネル拮抗作用 (回腸)

Hartley系雄性モルモット (体重: 400-450 g) の回腸を回盲部より 5 cm の部分から摘出した。この回腸標本を混合ガス (酸素 95%、二酸化炭素 5%) を通気した 31°C のクレプス・ヘンゼライト液中に懸垂した。回腸の張力変化は、トランスデューサーを介し、ペン書きレコーダー上に等張性に記録した。高カリウム収縮は、クレプス・ヘンゼライト液中で標本を約 30 分間平衡化後、さらに栄養液をカルシウムを含まないカリウムークレプス液 (43.9 mMのNaCl、78.8 mMのKCl、1.2 mMのMgSO<sub>4</sub>、1.2 mMのK<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、25 mMのNaHCO<sub>3</sub>、10 mMのグルコース) に置換し

平衡化させた後、これに終濃度が 2 mM 濃度になるように CaCl<sub>2</sub> を添加することにより惹起させた。被験化合物の高カリウム収縮抑制作用は 60 分前処置により評価した。カルシウムチャネル拮抗活性としての結果は、収縮の 50% 抑制を示す被験化合物濃度 (IC<sub>50</sub> 値) として表 1 に示した。表 1 より明らかであるように、本発明化合物は、腸管選択性が高いカルシウムチャネル拮抗薬であることが確認された。

表 1

被験化合物	カルシウムチャネル拮抗作用 (IC <sub>50</sub> , nM)	
	ラット摘出大動脈	モルモット摘出回腸
実施例 2	250	85
化合物 A	360	180

[試験例 3] In vitro 試験 (ラップ拘束ストレス (WRS) モデルでの糞排泄亢進に対する抑制効果)

Williams らの方法 [Gastroenterology, 94, 611 (1988)] に準じて行った。即ち、Crj : CD 雄性ラット (6 - 7 週齢) をエーテルにより軽度に麻酔し、その前肩、前肢及び胸部に紙テープを巻き付けることによりストレスを負荷した。ストレスを負荷した状態で 1 時間放置し、その間に排泄された糞重量を測定した。なお、被験化合物は、ストレス負荷開始 30 分前に経口投与した。正常群は、エーテル麻酔した後、ストレスを負荷せずに 1 時間放置し、排糞量を測定した。試験例中、比較物質としてニカルジピン及び化合物 A を用いた。WRS による糞重量増加に対する 50% 抑制用量 (ID<sub>50</sub> 値) を Litchfield-Wilcoxon 法により算出し、その結果を表 2-1 に示した。又、各被験化合物 10 mg /kg を経口投与したときの抑制率を求めた。その結果を表 2-2 に示した。

[試験例 4] ラットでの降圧作用

Tail cuff 法に準じて行った。即ち、Crj : CD 雄性ラット (8 - 9 週齢) を予め保温し、尾動脈を十分拡張させた後、非観血的血圧測定装置を用い、尾動脈圧を被験化合物の経口投与直前及び 1 時間後に測定した。試験例中、

ニカルジピン及び化合物Aを比較物質として用いた。降圧作用は、被験化合物投与量の対数に対する降圧 (mmHg) の回帰直線より、投与直前の血圧から 20 mmHg の降圧を生じる用量を ED<sub>20</sub> 値として算出し、その結果を表2に示した。表2-1及び表2-2より明らかのように、本発明化合物は化合物Aよりも腸管選択的で、優れた消化管運動機能異常改善薬となり得る。

表2-1

被験化合物	糞排泄亢進抑制作用		降圧作用 (ED <sub>20</sub> , mg/kg, p.o.)
	(ID <sub>50</sub> , mg/kg, p.o.)	(ED <sub>20</sub> , mg/kg, p.o.)	
実施例 2	3.1	>1000	
実施例 4	1.8	>1000	
化合物 A	34.8	>100	
ニカルジピン	6.8	4.0	

表2-2

被験化合物	抑制率 (%)
化合物A	20.0
化合物2	59.7
化合物4	65.6
化合物8	48.0
化合物12	60.0
化合物14	55.4
化合物21	45.8

#### [試験例5] ラットでの散瞳による抗コリン作用

C r j : CD雄性ラット (7-8週齢) に、0.5%メチルセルロースに懸濁させた被験化合物 300 mg/kg を経口投与し、1、2及び6時間後の瞳孔の直径を、倍率5倍の実体顕微鏡を用いて測定し、その結果を表3に示した。表3より明らかのように、本発明化合物は化合物Aに比べて副作用としての抗コリン

作用をほとんど示さないことが判明した。

表 3

被験化合物	ラット瞳孔の直径 (mm)			
	投与前	1 時間後	2 時間後	6 時間後
実施例 2	0.97	0.90	0.77	0.97
実施例 4	0.80	0.70	0.57	0.70
化合物 A	0.85	2.18	2.27	2.62

[試験例 6] ラットでの体温低下作用

Crj : CD雄性ラット (7-8 週齢) に、0.5%メチルセルロースに懸濁させた被験化合物 100 mg/kg を経口投与し、1、2 及び 5 時間後の体温 (直腸温) を、サーミスタ温度計を用いて測定し、コントロールとの体温差を表 4 に示した。表 4 より明らかなように、本発明化合物は化合物 A に比べて副作用としての体温低下作用をほとんど示さないことが判明した。

表 4

被験化合物	コントロールとの体温差 (°C)		
	1 時間後	2 時間後	5 時間後
実施例 2	0	-0.1	-0.2
実施例 4	-0.3	-0.2	+0.1
化合物 A	-0.5	-0.6	-0.5

[試験例 7] 急性毒性試験

24 時間絶食した ddY 系雄性マウス (4 週齢) に、0.5%メチルセルロースに懸濁させた被験化合物を腹腔内投与し、7 日間にわたって死亡例を観察した。50%致死用量 (LD<sub>50</sub> 値) を算出し、その結果を表 5 に示した。このことから本発明化合物は、化合物 A に比べてより低毒性な化合物であることが判明した。

表 5

被験化合物	50%致死用量
	(LD <sub>50</sub> , mg/kg, i. p.)
実施例 2	175
実施例 4	> 200
実施例 12	> 280
化合物 A	162.5

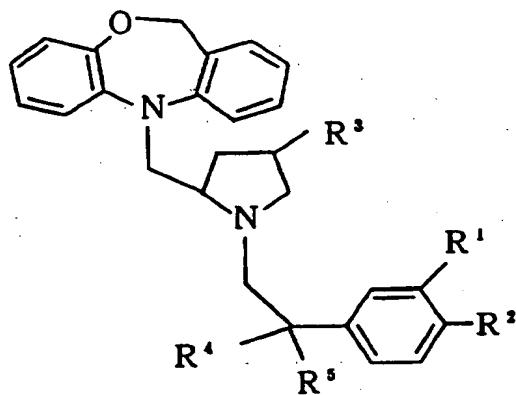
## 〔試験例 8〕 1週間連続投与毒性試験

Crj: CD雄性ラット(6週齢)に、0.5%メチルセルロースに懸濁させた実施例2及び12の化合物100mg/kgを、1日1回1週間連続経口投与し、一般症状の観察、体重測定、血液生化学検査、臓器重量及び病理学的検査を行った。その結果、著変は認められなかった。このことから本発明化合物は、低毒性な化合物であることが判明した。

以上の試験例から明らかなように、本発明化合物は消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群のような腸疾患の治療剤として優れた効果を発揮し得る。

## 請求の範囲

- 一般式 [I] で表される 5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。



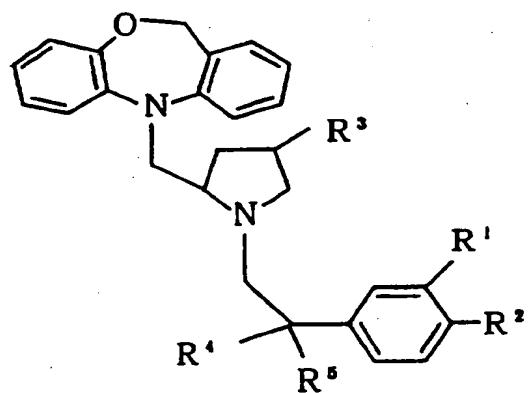
[I]

[式中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を表すか、又はR<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は一緒になって-O (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 基 (nは1、2又は3) を表し、R<sup>3</sup> は水素原子又はヒドロキシ基を表し、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> は同一又は異なって水素原子又はヒドロキシ基を表し、若しくは一緒になって=Oを表す。]

- 一般式 [I] 中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> が水素原子である請求項 1 記載の誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。
- 一般式 [I] 中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> が同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表すが、R<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> が同時に水素原子となることはない、請求項 2 記載の誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。
- 一般式 [I] 中、R<sup>1</sup> が水素原子、R<sup>2</sup> がハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表す、請求項 3 記載の誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるそ

の塩又はそれらの水和物。

5. オキサゼピン誘導体のピロリジン環の2位の立体配置がR体である請求項1～4のいずれか1項記載の誘導体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。
6. (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。
7. (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-フルオロフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物。
8. 一般式 [I] で表される 5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。



[ I ]

[式中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を表すか、又はR<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は一緒になって-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-基 (nは1、2又は3) を表し、R<sup>3</sup> は水素原子又はヒドロキシ基を表し、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> は同一又は異なって水素原子又はヒドロキシ基を表し、若しくは一緒になって=Oを表す。]

9. 一般式〔I〕中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> が水素原子である請求項8記載の医薬組成物。

10. 一般式〔I〕中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> が同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表すが、R<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> が同時に水素原子となることはない、請求項9記載の医薬組成物。

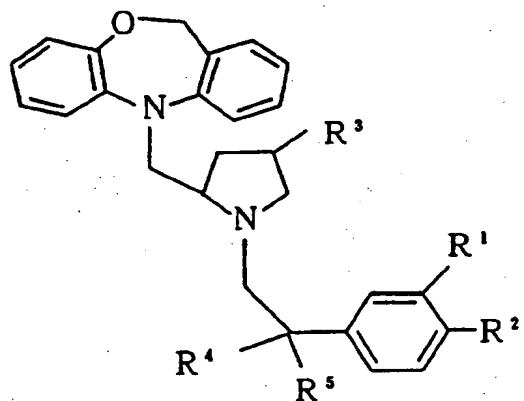
11. 一般式〔I〕中、R<sup>1</sup> が水素原子、R<sup>2</sup> がハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表す、請求項9記載の医薬組成物。

12. オキサゼピン誘導体のピロリジン環の2位の立体配置がR体である請求項8～11のいずれか1項記載の医薬組成物。

13. (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e]〔1, 4〕オキサゼピン、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。

14. (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-フルオロフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e]〔1, 4〕オキサゼピン、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。

15. 一般式〔I〕で表される5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]〔1, 4〕オキサゼピン誘導体、その立体異性体、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする消化管運動機能異常症の治療用又は予防用医薬組成物。



[ I ]

〔式中、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を表すか、又はR<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は一緒になつて-O (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (nは1、2又は3) を表し、R<sup>3</sup> は水素原子又はヒドロキシ基を表し、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> は同一又は異なって水素原子又はヒドロキシ基を表し、若しくは一緒になつて=Oを表す。〕

16. 一般式〔I〕中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> が水素原子である請求項15記載の医薬組成物。
17. 一般式〔I〕中、R<sup>1</sup> が水素原子、R<sup>2</sup> がハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表す、請求項16記載の医薬組成物。
18. オキサゼピン誘導体のピロリジン環の2位の立体配置がR体である請求項15～17のいずれか1項記載の医薬組成物。
19. (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-〔1- (4-メトキシフェネチル) - 2-ピロリジニルメチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする消化管運動機能異常症の治療用又は予防用医薬組成物。
20. (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-〔1- (4-フルオロフェネチル) - 2-ピロリジニルメチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、薬理学的に許容されるその塩又はそれらの水和物を有効成分とする消化管運動機能異常症の治療用又は予防用医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00754

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D413/06, 413/14, A61K31/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D413/00-413/14, A61K31/395

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 404359, A1 (Pfizer Inc.), December 27, 1990 (27. 12. 90) & US, 5071844, A & JP, 3-17079, A & AU, 9055954, A & CA, 2017535, A	1 - 20
A	WO, 93/09104, A1 (G.D. Searle & Co.), May 13, 1993 (13. 05. 93) & US, 5449674, A & EP, 613472, A1 & JP, 7-501054, A & AU, 9226699, A	1 - 20

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	<sup>T</sup> later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	<sup>X</sup> document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	<sup>Y</sup> document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	<sup>&amp;</sup> document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
May 26, 1997 (26. 05. 97)Date of mailing of the international search report  
June 3, 1997 (03. 06. 97)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office  
Facsimile No.Authorized officer  
Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C1° C07D 413/06, 413/14, A61K 31/395

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C1° C07D 413/00-413/14, A61K 31/395

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 404359, A1 (ファイザー・インコーポレーテッド), 27, 12月, 1990 (27. 12. 90) & US, 5071844, A & JP, 3-17079, A & AU, 9055954, A & CA, 2017535, A	1-20
A	WO, 93/09104, A1 (ジー ティー サール アンド カンパニー), 13, 5月, 1993 (13. 05. 93) & US, 5449674, A & EP, 613472, A1 & JP, 7-501054, A & AU, 9226699, A	1-20

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 26. 05. 97	国際調査報告の発送日 03.06.97
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 高原 慎太郎 電話番号 03-3581-1101 内線 3453